# 高风险婴儿前瞻性纵向研究与孤独症谱系障碍早期识别

毕小彬[1,2]；范晓壮[1,2]；米文丽[3]；贺荟中[1,2]

([1] 华东师范大学教育学部特殊教育学系，上海 200062) ([2]华东师范大学自闭症研究中心，上海 200062)

([3] 复旦大学基础医学院中西医结合系，上海 200032)

摘　要　孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)早期识别有助于早期诊断和早期干预的实施，对于改善 ASD 儿童发育结果至关重要。高风险前瞻性纵向研究以高风险婴儿（ASD 儿童的年幼同胞入组年龄小于 12 个月）作为主要研究对象，通过对 ASD 高风险婴儿（24 至 36 个月之间诊断为 ASD 的高风险婴儿）的早期发育轨迹的描绘和核心症状早期表现的识别，为 ASD 早期识别提供了重要依据。未来可以增加被试数量、延长观察时间并密集观察时间点、关注伴发障碍、综合考虑遗传、环境和文化因素影响，并结合早期干预研究进行深入探索。未来在中国开展相关研究具有重要的科学价值和临床意义。

关键词　孤独症谱系障碍；早期识别；前瞻性纵向研究；高风险婴儿；发育轨迹

分类号　R395

## 1 引言

孤独症谱系障碍(Autistic Spectrum Disorders, ASD)，简称孤独症或自闭症，是以社会交往和沟通障碍、狭隘兴趣与刻板重复行为作为主要特征的神经发育障碍性疾病(American Psychiatric Association,2013)。美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的数据表明，ASD 的发病率高达 1.68%(Baio et al.,2018)。中国尚无全国性的 ASD 流行病学调查数据，但是相关分析报告显示，中国 0~6 岁儿童 ASD 患病率也达到 3.48‰ (戴琼等.,2017)。ASD 患者常伴有其他疾病，包括发育迟缓、智力障碍、语言和运动问题以及注意缺陷多动障碍等 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 等 (Lord, Elsabbagh, Baird, & Veenstra-Vanderweele, 2018) 。目前尚无有效治疗 ASD 核心症状的药物(Ji & Findling,2015)，大多数 ASD 患者需要终身支持(Lord et al.,2018)，给家庭和社会带来沉重的负担。

ASD 早期识别一直是研究者的关注重点。一方面， ASD 儿童的父母通常在其 18 至 24 个月之前就已经关注到儿童的异常表现(Shattuck & Grosse,2007)，但是通常在之后 1 年才去寻求专业帮助，而随后还需 3.5 年左右才能得到 ASD 诊断(Lord et al.,2018)。因此，ASD 早期识别有助于回应患儿父母的早期关切。另一方面，低龄儿童，尤其是 24 月龄以内的婴幼儿，神经可塑性强，早期强化干预能够很大程度改善其语言、认知及适应能力(Hadders-Algra,2011;Kretch, Franchak, & Adolph,2014;Schreibman et al.,2015)。因此，ASD 早期识别有助于早期诊断和早期干预的实施，对于改善 ASD 儿童发育结果至关重要(Schreibman et al.,2015)。

收稿日期: 2019-04-01

*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。

通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

ASD 的早期行为异常包括“五不”行为：不（少）看、不（少）应、不（少）指、不（少）语和不当 (中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组, 2017) 。这些早期异常行为主要指目光接触异常、缺乏恰当的肢体动作、语言延迟及不恰当的物品使用和相关感知觉异常等。对 ASD 早期表现的了解大多来自家长报告(De Giacomo & Fombonne,1998)、病例报告(Dawson, Osterling, Meltzoff, & Kuhl,2000)以及早期家庭录像分析(Mars, Mauk, & Dowrick,1998)。但是这些研究方法都存在很大的局限性，比如，早期家庭录像分析的研究方法虽然能够客观地研究 ASD 儿童的早期行为表现，但是家庭录像不是随机拍摄，而是父母出于特定原因，在特定情形下拍摄的，不能全面客观地反映儿童的早期发展状况，所以很多学者致力于 ASD 早期识别方法的研究。有研究者在早期家庭录像分析研究中发现，如果从被试出生开始就使用前瞻性纵向研究的方法，可以收集到 ASD 儿童的早期社会交往、早期运动、早期发声和感觉反应特征等客观数据，为 ASD 早期识别提供重要证据。然而，普通人群的 ASD 患病率不高(Merrick, Kandel, & Morad,2004)，前瞻性纵向研究需要对大量儿童在很长一段时间内进行跟踪随访，效率太低。研究者随后发现 ASD 儿童的年幼同胞(later-born siblings of children with ASD)是进行前瞻性纵向研究极佳的研究对象。遗传是 ASD 的重要发病因素之一 (Tick, Bolton, Happe, Rutter, & Rijsdijk,2016)，早期家族性研究结果提示 ASD 儿童的同胞罹患 ASD 的风险是普通人群的几十倍(Micali, Chakrabarti, & Fombonne,2004)。因此，一批研究者合作发起了 ASD 儿童同胞研究，并在随后成立了婴幼儿同胞研究联盟(Baby Siblings Research Consortium, BSRC)(Yirmiya & Ozonoff,2007)。这种以 ASD 儿童的年幼同胞为研究对象的研究方法，即高风险前瞻性纵向研究，可以利用儿童早期发展研究领域的标准研究范式对不同时间采集的研究数据进行比较分析，在 ASD 早期识别研究中得到越来越多的应用。

高风险前瞻性纵向研究(本文指 ASD 高风险婴儿前瞻性纵向研究)已成为 ASD 早期识别的重要研究范式。高风险特指家族性高风险(familial high-risk)，指 ASD 儿童的年幼同胞，也就是高风险婴儿(high-risk infants, HR infants)具有 ASD 遗传高风险，其高达 18.7%甚至 30%的发病率明显高于普通人群(Miller et al.,2019;Ozonoff et al.,2011)。高风险前瞻性纵向研究纳入高风险婴儿（绝大部分研究中，被试入组年龄小于 12 个月）作为研究对象，以正常发育儿童的年幼同胞(later-born siblings of children with typical development)即低风险婴儿(low-risk infants, LR infants)作为对照，从婴儿出生后 6 个月甚至更早时间对其进行追踪，并观察随访到 24 个至 36 个月之间(ASD 症状稳定，可以进行可靠诊断时)；根据诊断结果将高风险婴儿分为 ASD 高风险婴儿(ASD high-risk infants, HR-ASD)和非 ASD 高风险婴儿(non-ASD high-risk infants, HR-non-ASD)，部分研究中还将非 ASD 高风险婴儿进一步区分为正常发育高风险婴儿(high-risk infants with typical development, HR-Typical) 和非正常发育高风险婴儿(high-risk infants with atypical development, HR-Atypical)；依据 ASD 高风险婴儿与非 ASD 高风险婴儿及低风险婴儿的不同早期表现来研究 ASD 的早期发展(见图 1)。高风险前瞻性纵向研究可以对 ASD 早期发展的病

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

例报告、家长报告和早期家庭录像分析研究的结果进行确认，并可以结合最新的神经影像技术和深度学习技术对 ASD 的早期识别进行深入研究(Jones, Gliga, Bedford, Charman, & Johnson,2014)。

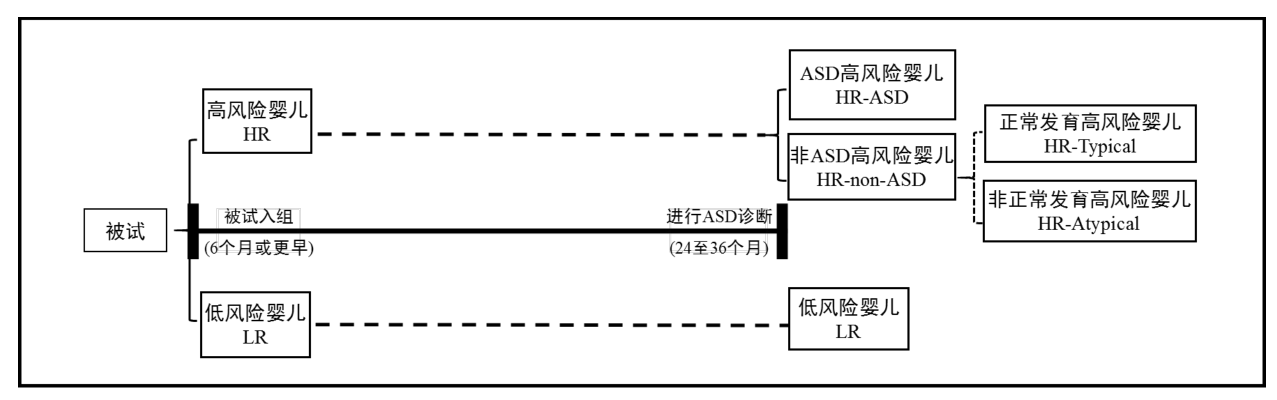



图 1 高风险婴儿前瞻性纵向研究范式

注：1.高风险婴儿(high-risk infants, HR infants)：ASD 儿童的年幼同胞；2.低风险婴儿(low-risk infants, LR infants)：正常发育儿童的年幼同胞；3.ASD 高风险婴儿(ASD high-risk infants, HR-ASD)：诊断为 ASD 的高风险婴儿；4.非 ASD 高风险婴儿(non-ASD high-risk infants, HR-non-ASD)：未诊断为 ASD 的高风险婴儿；5.正常发育高风险婴儿(high-risk infants with typical development, HR-Typical) ：正常发育的高风险婴儿；6.非正常发育高风险婴儿(high-risk infants with atypical development, HR-Atypical)：非正常发育但不符合 ASD 诊断标准的高风险婴儿。

本文将阐述近年来高风险前瞻性纵向研究关于 ASD 早期识别的研究进展，探讨其优势和局限性，并对高风险前瞻性纵向研究的发展方向进行讨论，为未来在中国开展高风险前瞻性纵向研究提供新的思路。

## 2 高风险前瞻性纵向研究与 ASD 社会交往和沟通异常表现的早期识别

### 2.1 视觉注意

社会性注意是指对社会性相关刺激（如对人的面孔和眼睛）的关注(Klein, Shepherd, & Platt,2009)，可以提供关于他人情感状态的重要线索，并对是否能够成功参与社会沟通和社会互动产生影响(Itier & Batty,2009)。正常发育的婴儿对社会互动的响应从出生后几个小时就开始显现，通常情况下会显示出对面孔的偏好(Bushnell,2001)。ASD 患者存在社会性注意缺陷，早期的社会性注意缺陷导致其参与社会刺激减少 (Chevallier, Kohls, Troiani, Brodkin, & Schultz, 2012) 。Karen Pierce 等人的系列研究发现，孤独症幼儿存在几何图案偏好，其与孤独症症状严重程度密切相关，而且几何图案的存在明显干扰患儿对面孔的注视时间 (Kwon, Moore, Barnes, Cha, & Pierce, 2019; Moore et al., 2018; Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011; Pierce et al., 2015) 。Gliga 等人发现高风险婴儿在 9 个月时的视觉搜索能力越强，其在 15 个月和 24 个月时 ASD 严重程度越高 (Gliga et al., 2015) 。Jones 等人通过高风险前瞻性纵向研究发现 ASD 高风险婴儿 2 至 6 个月之间眼睛注视能力逐渐下降 (Jones & Klin, 2013) 。另一项研究纳入 43 名高风险婴儿和 45 名低风险婴儿，用认知和电生理方法对被试 6 个月和 12 个月时的视觉注意(习惯化)和脑功能(对面孔和物体的事件相关电位)进行研究(Jones et al.,2016)。该研究发

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

现 ASD 高风险婴儿 6 个月时视觉注意时间缩短，对面孔的神经激活加快且激活持续时间缩短，同时对面孔的敏化反应延迟(寻找面孔时间增加)。这表明，早期社会性注意缺陷，尤其是眼睛注视能力进行性下降可以作为 ASD 的早期标志，但研究者应该进一步扩大被试数量，并结合眼动追踪技术、视觉事件相关电位等方法来进一步确定其作为早期标志的有效性和敏感性。

共同注意(joint attention, JA)是指个体之间分享对于对象的注意，在早期的学习和社会交往中起着重要的作用。婴儿在 3~4 个月时，开始出现响应性共同注意(responding to joint attention, RJA)，通过跟随他人的注视和指向手势来回应他人的联合注意请求(Perra & Gattis,2010)，8~13 个月时学会主动性共同注意(initiating joint attention, IJA)引导他人(Beuker, Rommelse, Donders, & Buitelaar,2013)。而 ASD 儿童则较少参与和发起共同注意。研究报道，父母给出的 ASD 儿童 8 个月时的共同注意行为报告可以预测他们 7 年后的诊断情况(Veness, Prior, Eadie, Bavin, & Reilly,2014)。Thorup 等人也在一项针对 67 名高风险婴儿和与 16 名低风险婴儿的研究中发现，与低风险婴儿相比，在与成人进行互动期间，ASD 高风险婴儿在 10 个月时的交替注视中参与较少，并且交替注视的减少程度与 ASD 症状的程度相关(Thorup, Nystrom, Gredeback, Bolte, & Falck-Ytter, 2018) 。Ibanez 等人则通过高风险前瞻性纵向研究发现，婴儿 8 个月时的响应性共同注意和主动性共同注意水平即可预测其 30 个月时的 ASD 诊断 (Ibanez, Grantz, & Messinger, 2013) 。因此，未来可以利用高风险前瞻性纵向研究进一步明确 ASD 响应性共同注意和主动性共同注意的早期发育轨迹，进而有助于 ASD 早期识别。

### 2.2 社会情绪

哭泣是婴儿与其主要照顾者之间的早期交流方式之一，但是 ASD 婴儿却不能像正常发育的儿童那样通过哭泣来表达需求。Sheinkopf 等人对 17

ASD 高风险儿童和 11 名低风险儿童在 6 个月大时的哭泣行为进行观察 (Sheinkopf, Iverson, Rinaldi, & Lester, 2012) 。结果发现，与非 ASD 高风险婴儿以及低风险婴儿相比，ASD 高风险婴儿对于疼痛诱发或非疼痛诱发的哭泣均表现为频率较高、发声哭泣更少。Esposito 等人和 Unwin 等人的研究也发现，ASD 高风险婴儿在 12 个月时的哭泣持续时间较短 (Esposito, Del, Venuti, Haltigan, & Messinger, 2014; Unwin et al., 2017) 。

正常发育过程中，社会性微笑出现在 2~3 个月之间，是婴儿出生后前 6 个月中最常见的社会行为之一(Yale, Messinger, Cobo-Lewis, & Delgado,2003)，并且社会性微笑在出生后的 6~12 个月变得越来越有目的性、指向性和交际性(Venezia, Messinger, Thorp, & Mundy,2004)。社会性微笑涉及非社会性微笑（表达积极情绪的面部表情）和社会性注意（眼睛接触）在时间上的整合，而 ASD 儿童则存在社会性微笑的情绪和注意缺陷(Swettenham et al.,1998)。Nichols 等人研究发现 ASD 高风险婴儿在 15 个月的社会性微笑平均水平低于低风险婴儿，表现出较少的眼神接触和非社会性微笑 (Nichols, Ibanez, Foss-Feig, & Stone, 2014) 。Filliter 等人的研究则表明，ASD 高风险婴儿在 12 个月时，社会性微笑发生率低

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

于非 ASD 高风险婴儿和低风险婴儿（Filliter et al., 2015）。研究者认为儿童 12 个月时的社会性微笑较少，可能是 ASD 的早期风险标志之一。

## 2.3 气质

气质是指在活动、情感、注意力和自我调节方面相对稳定的个体差异，是个体在遗传、生物和环境因素之间的复杂交互作用下形成的(Hertzig,2012)。早期的气质特征可以作为精神类疾病发生的潜在风险标志物(Pérez-Edgar & Fox,2005)。Zwaigenbaum 等人发现 ASD 高风险婴儿的早期气质典型特征包括：在 6 个月时表现出明显的被动性和活动水平下降，12 个月时对环境中特定物体的关注增加，积极情感的表达减少（Zwaigenbaum et al., 2005）。Garon 等人也发现高风险婴儿在 12 个月时的气质情感成分可以预测其 24 个月时的意志控制（Garon et al., 2016）。Del 等人发现随着时间的推移，ASD 高风险婴儿适应能力和接近行为下降（Del Rosario, Gillespie-Lynch, Johnson, Sigman, & Hutman, 2014）。最近 Pijl 等人还探讨了气质作为 ASD 的早期危险标记物的可能性(Pijl et al.,2019)。研究者对 170 名高风险婴儿和 70 名低风险婴儿在 8 个月、14 个月和 24 个月时的气质进行了检测，并在 36 个月时进行诊断性评估，结果显示 ASD 高风险婴儿在暴躁、消极情感和意志控制方面与非 ASD 高风险婴儿和低风险婴儿存在差异。但是遗憾的是，该研究者进一步通过机器学习分析发现，依据气质水平可以识别出非 ASD 高风险婴儿，并不能准确识别出 ASD 高风险婴儿。因此，气质用于 ASD 的早期识别还需要进一步通过大规模的研究来确定。

## 2.4 叫名反应

4~6 个月的婴儿就开始能够对自己名字做出反应（即叫名反应），婴儿会在听到他们的名字时，有选择地转动头部，这表明他们已经能够领会到别人叫自己的名字有打招呼的含义（Imafuku, Hakuno, Uchida-Ota, Yamamoto, & Minagawa, 2014）。早期家庭录像回顾性分析研究显示，ASD 儿童早在 12 个月时就存在叫名反应减弱(Werner, Dawson, Osterling, & Dinno,2000)。一项高风险前瞻性纵向研究测试了 156 名高风险婴儿和低风险婴儿在 6、9、12、15、18 和 24 个月时的叫名反应，旨在通过叫名反应区分 ASD 儿童和正常儿童(Miller et al.,2017)。结果显示，ASD 高风险婴儿在 9 个月大时，叫名反应缺失，并且持续至 24 个月。其中半数 ASD 高风险婴儿在 9~24 个月之间有 2 次及 2 次以上叫名反应任务失败，与叫名反应任务失败 1 次及以下的 ASD 高风险婴儿相比，语言水平更低，得到 ASD 诊断的时间更早。因此，研究者认为婴儿在出生后的第二年如果始终不能对自己的名字做出反应，则具有较高 ASD 风险。

## 2.5 语言和运动

正常发育的婴儿 6~9 个月时，可以识别一些非常熟悉的单词的含义(Bergelson & Swingley,2012)，12 个月左右能够发出单字词语。语言技能缺陷通常是 ASD 早期的标志性特征。Ozonoff 等人对 294 名高风险婴儿和 116 名低风险婴儿在 6、12、18、24 和 36 个月时的接受性语言（理

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目（2019-01-07-00-05-E00007），上海市哲学社会科学规划课题（2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

解语言等信息) 和表达性语言 (通过语言、书写或手势表达想法) 水平进行比较分析，发现 ASD 高风险婴儿在 12 个月时接受性语言和表达性语言水平均较低 (Ozonoff et al., 2014) 。该团队在后续更大规模研究中进一步确认了这一结果(Ozonoff et al.,2015)。Levin 等人还探讨了 ASD 婴儿脑电波（Electroencephalogram, EEG）异常和语言能力发展的相关性，发现 ASD 高风险婴儿 3 个月时额叶 α 波减少与其 12 个月时表达性语言能力较弱显著相关 (Levin, Varcin, O'Leary, Tager-Flusberg, & Nelson, 2017) 。

婴儿出生后 3~6 个月时，抓握等精细运动能力的提升使得婴儿和主要照料者可以通过玩具进行沟通互动；6-9 个月时，爬行的出现进一步增加了婴儿与社会环境的进行沟通交往的机会；1 岁左右时，独立行走使得母婴互动的质量得到显著改善 (Kretch et al., 2014) ，并且独立行走与接受性语言和表达性语言水平相关 (Libertus & Violi, 2016) 。Bradshaw 等人探讨了 12 个月大的 86 名高风险婴儿和 113 名低风险婴儿的运动和社交沟通能力之间的联系，认为独立行走可能会促进高风险婴儿社交沟通能力的发展 (Bradshaw et al., 2018) 。新近的一项高风险前瞻性纵向研究对比了 6 个月大的高风险婴儿和低风险婴儿的粗大运动和精细运动，结果表明高风险婴儿 6 个月时的精细运动评分可以预测其 36 个月时的孤独症诊断观察量表（Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS）评分情况，但是并不能完全预测其在 36 个月时的 ASD 诊断结果，因为未得到 ASD 诊断的高 ADOS 评分（elevated ADOS without ASD）幼儿在 6 个月时也同样具有精细运动评分异常，这提示运动特征用于 ASD 早期识别还需进一步研究(Iverson et al.,2019)。此外，未来的研究应该在重视对运动特征做细分研究的同时，充分考虑个体差异性、家庭早期教育的方法或者具体操作的多样性等因素对研究结论的影响。

## 3 高风险前瞻性纵向研究与 ASD 刻板重复行为的早期识别

### 3.1 刻板重复行为

刻板重复行为是 ASD 的核心症状之一，2 岁以上儿童的刻板重复行为可以作为 ASD 的可靠诊断特征(Richler, Bishop, Kleinke, & Lord,2007)。Elison 等人对 ASD 儿童更早期的刻板重复行为的发展情况进行了研究。研究者评估了 12 个月大的高风险婴儿和低风险婴儿的重复动作和刻板行为模式，在其 24 个月时进行 ASD 诊断，并根据诊断结果将被试分为 3 组：ASD 高风险婴儿 30 名、非 ASD 高风险婴儿 75 名和低风险婴儿 53

(Elison et al., 2014) 。该研究表明，12 个月时 ASD 高风险婴儿表现出更多的刻板行为，ASD 高风险婴儿和非 ASD 高风险婴儿重复动作得分均显著高于低风险婴儿。Wolff 等人在另一项更大规模的研究中对 190 名高风险婴儿（41

ASD 高风险婴儿在 2 岁时得到诊断）和 60 名低风险婴儿在 12 至 24 个月之间的重复行为数据进行分析，同样发现，ASD 高风险婴儿与非 ASD 高风险婴儿或低风险婴儿的在 12 个月时重复行为存在显

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

著差异（Wolff et al., 2014）。因此，针对婴儿期重复行为的针对性评估可能有助于 ASD 早期识别(Wolff et al.,2017)。

### 3.2 感知觉

ASD 的感知觉异常是美国精神疾病手册第五版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) 最新纳入的诊断特征，是指对感觉输入的过度反应或反应不足，或对环境的感受有不寻常的兴趣（American Psychiatric Association, 2013）。一些研究者利用高风险前瞻性纵向研究探究早期 ASD 各种感觉刺激的异常反应。

瞳孔对光反射(pupillary light reflex, PLR)指光照条件改变时，通过瞳孔的收缩和扩张调节到达视网膜的光量。以往研究表明，ASD 患者存在瞳孔对光反射减弱，且 ASD 儿童的瞳孔对光反射减弱与其感知觉异常相关(Daluwatte, Miles, Sun, & Yao,2015)。然而，Nystrom 等人研究发现，10 个月大的 ASD 高风险婴儿的瞳孔对光反射更快更强，这与年龄稍大的 ASD 儿童和成人的情况相反(Nystrom, Gredeback, Bolte, & Falck-Ytter,2015)，提示瞳孔对光反射不仅可能与 ASD 相关，并且可能与 ASD 儿童的发育轨迹相关。Nystrom 等人进一步研究发现，ASD 高风险婴儿在 9~10 个月时比非 ASD 高风险婴儿的瞳孔对光反射的相对收缩更强，并且收缩程度与 ASD 症状的严重程度相关（Nystrom et al., 2018）。这一系列研究表明 ASD 儿童存在特殊的瞳孔对光反射发育轨迹，婴儿瞳孔对光发射相对收缩增强可能用于 ASD 早期识别。

ASD 儿童还常存在听觉处理障碍，他们对外界声音包括环境声音、言语声音等的刺激存在敏感或者迟钝的现象（Filipe, Watson, Vicente, & Frota, 2018; Lucker & Doman, 2015）。事件相关电位（event-related potential, ERPs）可以测量对重复听觉刺激的电生理反应，广泛应用于听觉和语言处理研究中。一些基于听觉的 ERPs 研究发现，ASD 患儿的 ERP 各成分，包括皮层慢反应 P1-N1-P2、失匹配负波（mismatch negative, MMN）和 P3a 的潜伏期和幅度均存在不同程度异常，提示其听觉初级加工、注意前加工和高级加工过程（听觉认知）均存在不同程度的障碍(Vlaskamp et al.,2017)。2018 年，Riva 等利用 ERPs 对 ASD 高风险婴儿的听觉加工障碍情况进行研究（Riva et al., 2018）。研究者在婴儿 12 个月时通过 oddball 范式进行测试，随后其 20 个月时进行听力加工和 ASD 相关评估。研究表明，与对照组相比，HR-ASD 婴儿的 P3 波幅更大，而且 ERPs 结果与之后的表达性语言和自闭症评估结果具有相关性。除 ERP 外，还有研究者采用功能性 MRI 的方法对 4~7 个月的高风险 ADS 婴儿对人的声音的皮层敏感性进行测定，结果发现部分患儿存在脑区活动的异常(Blasi et al.,2015)。因此，了解并及时评估 ASD 患儿的听觉反应特征对于 ASD 的早期识别以及进一步了解 ASD 的发病机制具有重要的意义。

多感觉整合能力指有效地整合来自不同感觉通路输入信息的能力，对于感知多元化环境至关重要。正常发育儿童会对多感觉信息进行优先次序排序(Bahrick, Lickliter, & Flom,2004)，而 ASD 儿童的多感觉整合能力受损(Brandwein et al.,2013)。Falck-Ytter 等人采用高风险前瞻性纵向研究探讨多感觉整合能

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目（2019-01-07-00-05-E00007），上海市哲学社会科学规划课题（2018BYY017）资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

力受损在ASD早期发展中的作用，重点探索视觉注意的视听同步性改变作为ASD早期标志的可能性(Falck-Ytter, Nystrom, Gredeback, Gliga, & Bolte, 2018) 。研究者利用眼动追踪任务，评估10个月大的高风险婴儿在观察生物运动时的视听同步，发现ASD高风险婴儿在10个月时没有注意到生物运动表达的视听同步，表明生物运动中的视听同步性减弱是ASD的早期症状，多感觉整合能力受损可能是ASD的早期标志。

最近Wolff等人使用感觉经验问卷(Sensory Experiences Questionnaire, SEQ) 对331名高风险婴儿（其中74

ASD高风险婴儿）和135名低风险婴儿开展了一项高风险前瞻性纵向研究，对感觉和重复行为进行了分析比较(Wolff et al.,2019)。结果表明ASD高风险婴儿的SEQ分数从12个月开始升高，在12至24个月之间与低风险婴儿的差异更加明显。同时，在12个月和24个月时，SEQ分数与限制性重复行为所有的亚型都显著相关。这一研究表明，ASD儿童出生后第一年就存在感觉异常在，并且在第二年更加显著。

## 4 高风险前瞻性纵向研究与ASD脑容量和脑连接异常的早期识别

### 4.1 脑容量

脑过度生长是重要的ASD发展理论之一(Courchesne et al.,2007)，众多研究结果提示低龄ASD儿童总体脑容量显著增加(Mosconi & Sweeney,2015)。由于遗传倾向和环境损害导致的脑细胞加速增殖、迁移和分化，ASD儿童在出生前2年脑容量异常增大，而在早期加速增长之后又是大脑增长停滞，ASD青少年患者和ASD成年患者总体脑容量则与正常人群没有显著差异(Haar, Berman, Behrmann, & Dinstein,2016)。

ASD早期总体脑容量异常增大，而头围 (head circumference, HC) 能够反映间接脑容量的大小，可以通过简单的方法进行测量。有研究者认为出生头几年的头围大小可以作为ASD早期识别的标记物(Bartholomeusz, Courchesne, & Karns,2002;Courchesne, Carper, & Akshoomoff,2003;Dawson et al.,2007)。也有其他研究者提出ASD个体的整体发育情况会影响对大脑发育情况的判断(Campbell, Chang, & Chawarska,2014)，ASD儿童与正常对照组儿童的早期头围无显著差异(Suren et al.,2013)。一项12家研究中心联合进行的大规模高风险前瞻性纵向研究，对442名高风险婴儿和253名低风险婴儿出生后6个月到3岁时的头围数据等发育信息进行检测，并在36个月时对高风险婴儿进行ASD诊断(Zwaigenbaum et al.,2014)。结果表明，ASD高风险婴儿与非ASD高风险婴儿的头围或身高没有显著差异，与低风险婴儿也没有明显差别，所以研究者认为ASD儿童的头围与正常儿童头围无显著差异，不能作为ASD早期识别的标记物。此外，还有一些其他研究也不支持头围增大作为ASD的早期标志(Dinstein, Haar, Atsmon, & Schtaerman,2017)。

脑成像技术如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)，可以定量观察ASD早期的脑发育情

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

况。一项高风险前瞻性纵向研究利用高分辨率 MRI 发现 ASD 高风险婴儿在 6 到 12 个月之间的皮质表面积过度扩张，同时发现利用人工智能深度学习算法用皮质表面积对其 24 个月时的 ASD 诊断进行预测的阳性预测值和敏感性分别为 81%和 88%(Hazlett et al.,2017)。此外，来自加州大学戴维斯分校的研究团队则发起了一系列评估 ASD 儿童脑部发育轨迹的高风险前瞻性纵向研究。研究者首先对 55 名被试（33 名高风险婴儿和 22 名低风险婴儿）在三个时间点（6~9 个月,12~15 个月和 18~24 个月）进行脑部 MRI 扫描，发现 10

ASD 高风险婴儿在 12~15 个月和 18~24 个月时的总体脑容量显著增加(Shen et al.,2013)。更有意思的是，研究者同时发现 ASD 高风险婴儿早在 6~9 个月时就出现蛛网膜下腔脑脊液(Extra-axial cerebrospinal fluid, EA-CSF)显著增多，并且这一差异在 12~15 个月和 18~24 个月时仍然存在。该团队后续更大规模的研究进一步确认 ASD 高风险婴儿在 6 个月即出现 EA-CSF 体积增加，并在 12 和 24 个月时持续异常升高，而且脑脊液的增加程度与 ASD 的严重程度具有显著相关性(Shen et al.,2017)，表明用 MRI 测量的总体脑容量和 EA-CSF 体积增加可以作为 ASD 早期识别的生物学标志物。

### 4.2 脑连接

脑连接是指大脑的某些区域在结构或功能上相互连接，形成网络来支持大脑执行各种功能和任务。ASD 脑连接异常常先于 ASD 行为异常出现，对于 ASD 早期识别有重要意义 (Belmonte et al., 2004)。一系列高风险前瞻性纵向研究表明， ASD 高风险婴儿在 6 到 12 个月出现脑功能性连接异常(Jones et al.,2016;Vissers, Cohen, & Geurts,2012)。Jin 等人也发现 ASD 高风险婴儿在 6 个月时就出现白质纤维束显著减少，早于 ASD 症状出现的时间 (Jin et al., 2015)。Lewis 等人则对 ASD 早期白质连接异常进行了一系列高风险前瞻性纵向研究。研究者首先发现 24 个月时确诊为 ASD 高风险婴儿的颞叶、顶叶和枕叶区域，以及 Broca 区的连接效率显著降低(Lewis et al.,2014)，此后进一步对更早期的大脑有效连接进行了探讨(Lewis et al.,2017)，发现 ASD 高风险婴儿在 6 个月时存在低水平处理相关区域（颞叶和枕叶）的连接缺陷，进而影响脑功能整合、认知和社交行为，并与其 24 个月时的 ASD 症状严重程度相关。

## 5 小结和展望

在高风险前瞻性纵向研究中，研究者对 ASD 儿童的早期发育过程进行科学系统观察，对于深入了解 ASD 的早期发生发展起到了重要的推动作用，也对 ASD 早期识别和早期干预大有裨益(Soto, Giserman, & Carter,2016)。

### 5.1 高风险前瞻性纵向研究应用于 ASD 早期识别的优势

高风险前瞻性纵向研究不是对某一个时间点的孤立观察，而是对高风险婴儿在多时间点进行追踪研究，能够更加清晰描绘 ASD 的发育轨迹。同时，相对于回顾性研究，高风险前瞻性纵向研究可以更加科学地理解 ASD 早期的症状表现形式和个体差异(Ozonoff et al.,2015)。这一研究范式拥有前瞻性研

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

究设计、被试入组年龄小、观察时间长、采用直接评估及标准化诊断程序等优势，并可以结合 EEG 技术、ERPs 技术，眼动追踪技术及功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)，MRI 和功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及扩散张量成像(diffusion tensor imaging ,DTI）等神经影像学技术获取 ASD 儿童的纵向神经行为学、神经解剖学及生理学数据，从而更加系统地跟踪 ASD 儿童的早期发展(Jones et al.,2014)。另外，高风险前瞻性纵向研究也极大推动了 ASD 早期筛查工具的发展。多数 ASD 早期筛查工具的适用筛查对象的年龄多在 16-30 个月之间。通过高风险前瞻性纵向研究，研究者发现 ASD 婴幼儿父母筛查问卷（Autism Parent Screen for Infants， APSI）从在婴儿 6 个月大时，就可以将 ASD 婴儿和非 ASD 婴儿区分开来(Sacrey et al.,2018)。因此，进一步开展高风险前瞻性纵向研究能够推动 ASD 筛查工具对于 18 个月以下、甚至 12 个月以下的更小年龄的婴幼儿的筛查应用。

### 5.2 高风险前瞻性纵向研究应用于 ASD 早期识别的局限性

高风险前瞻性纵向研究这一范式也有其局限性。首先，高风险婴儿本身具有高度的遗传风险，从 ASD 高风险婴儿获取的研究结果是否可以泛化到普通人群(Szatmari et al.,2016)？其次，和大多数纵向研究一样，3 至 6 个月一次的密集随访和评估可能会影响高风险状态的自然进程，这些会不会影响参与研究的儿童的发育轨迹(Szatmari et al.,2016)？再者，ASD 具有极强的异质性，发病年龄存在很大差异(Ozonoff et al.,2015)，表现出的症状也不同(Kim, Macari, Koller, & Chawarska,2016)。从高风险前瞻性纵向研究中发现的 ASD 早期标志物，是否适用于其他个体的 ASD 早期识别(Pijl et al.,2019)？这些问题需要我们在后续研究中重视和思考。

### 5.3 高风险前瞻性纵向研究应用于 ASD 早期识别的未来方向

在未来的 ASD 高风险前瞻性纵向研究中，研究者应该关注以下几点：第一、已有高风险前瞻性纵向研究纳入的高风险婴儿数量通常只有几十名，甚至个别研究纳入的高风险婴儿不足 20 名，被试数量相对较少。此外，多数纵向研究选择的观察时间点较少，极少有达到 6 个及以上。总的来说，纵向研究中选择的观察时间点达 6 个以上的研究中被试数量相对较少，而被试数量达到百人以上的研究中，其选择的时间点相对更加稀少。随着高风险前瞻性纵向研究范式在更多研究中得到应用，为了更好地发现 ASD 的早期标志，未来的研究需要招募更多的被试，保证被试数量 30 人以上，如果被试数量能达到百人以上，研究会有更高信度。此外，对于各种行为表现需要在更多时间点进行更长时间观察，同时要增加对跨任务的行为一致性检验。第二、高风险前瞻性纵向研究目前主要关注 ASD 的早期识别，着眼点在 ASD 本身。然而，高风险婴儿会表现出 ASD 以外的发育障碍，如癫痫、运动障碍、语言障碍、智力障碍、睡眠障碍或 ADHD(Varcin & Jeste,2016)。因此，在以后的 ASD 高风险前瞻性纵向研究中研究者需要进一步验证 ASD 的早期行为学和神经生物学标志的特异性和敏感性，同时关注 ASD 以外的伴发障碍，从而为 ASD 研究提供更全方位的资料。第三、未来应将自然进程的高风险前瞻性纵向

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

研究与早期干预研究相结合(Varcin & Jeste,2016)，在确定 ASD 早期风险标志物的基础上，根据 ASD 儿童的异常发育进程，识别出早期干预的确切目标，制定高风险婴儿早期干预策略和方案。第四、ASD 是一种高度异质性的发育障碍性疾病，遗传、环境、文化和社会因素等都在其发生发展过程中发挥作用。中国人和高加索人群 ASD 基因变异并

完全相同(Liang et al.,2014)，较大规模的中国人群基因测序研究也发现了 29 个中国人群 ASD 高风险基因(Wang et al.,2016)。最近还有研究报道 ASD 的遗传基础异常复杂，甚至 ASD 患者的兄弟姐妹拥有不同的 ASD 相关基因(Yuen et al.,2015)。此外，生长发育早期的环境因素，如孕期生活方式、孕期感染、孕期用药、环境污染等也是导致 ASD 的重要原因。再者，家长对儿童发育的知识普及程度、家长认知及心态、社会关注和社会支持等因素在不同国家、不同区域的差异也与 ASD 的诊断和干预密切相关(Lord et al.,2018;Norbury & Sparks,2013)。鉴于目前在中国尚无高风险前瞻性纵向研究的报道，中国人群特有的基因、环境、社会和文化的影响更值得深入探讨。在国内开展高风险 ASD 儿童的纵向研究，从而筛选 ASD 早期识别和早期诊断的行为指标和客观指标，具有重大的科学意义和社会意义。

总体而言，高风险前瞻性纵向研究有助于更好发现 ASD 发生的早期标志物、描绘 ASD 发育轨迹，有助于从不同维度区考虑 ASD 的表现形式，有助于明晰早期筛查、早期识别和和早期干预之间的关系(Landa,2018;Zhang et al.,2018)。高风险前瞻性纵向研究在未来 ASD 研究将得到越来越多的应用。

## 参考文献


戴琼, 徐海青, 汪鸿, 赵职卫, 张玄,... 周爱琴. (2017). 2000–2016 年中国儿童孤独症谱系障碍患病率 Meta 分析. *中国儿童保健杂志, 25*(12), 1243–1246.

中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. (2017). 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识. *中华儿科杂志, 55*(12), 890–897.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Bahrick, L. E., Lickliter, R., & Flom, R. (2004). Intersensory redundancy guides the development of selective attention, perception, and cognition in infancy. *Current Directions in Psychological Science, 13*(3), 99–102.

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z.,... Dowling, N. F. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. Mmwr *Surveill Summ, 67*(6), 1–23.

Bartholomeusz, H. H., Courchesne, E., & Karns, C. M. (2002). Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics, 33*(5), 239–241.

Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A.,... Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of Neuroscience, 24*(42), 9228–9231.

Bergelson, E., & Swingley, D. (2012). At 6-9 months, human infants know the meanings of many common nouns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109*(9), 3253–3258.



收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。


通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Beuker, K. T., Rommelse, N. N., Donders, R., & Buitelaar, J. K. (2013). Development of early communication skills in the first two years of life. *Infant Behavior & Development, 36*(1), 71–83.

Blasi, A., Lloyd-Fox, S., Sethna, V., Brammer, M. J., Mercure, E., Murray, L.,... Johnson, M. H. (2015). Atypical processing of voice sounds in infants at risk for autism spectrum disorder. *Cortex, 71*, 122–133.

Bradshaw, J., Klaiman, C., Gillespie, S., Brane, N., Lewis, M.,... Saulnier, C. (2018). Walking ability is associated with social communication skills in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Infancy, 23*(5), 674–691.

Brandwein, A. B., Foxe, J. J., Butler, J. S., Russo, N. N., Altschuler, T. S., Gomes, H.,... Molholm, S. (2013). The development of multisensory integration in high-functioning autism: High-density electrical mapping and psychophysical measures reveal impairments in the processing of audiovisual inputs. *Cerebral cortex, 23*(6), 1329–1341.

Bushnell, I. (2001). Mother's face recognition in newborn infants: Learning and memory. *Infant and Child Development, 10*(1–2), 67–74.

Campbell, D. J., Chang, J., & Chawarska, K. (2014). Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: Prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53*(10), 1063–1073.

Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodkin, E. S., & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(4), 231–239.

Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA, 290*(3), 337–344.

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P.,... Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron, 56*(2), 399–413.

Daluwatte, C., Miles, J. H., Sun, J., & Yao, G. (2015). Association between pupillary light reflex and sensory behaviors in children with autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities, 37*, 209–215.

Dawson, G., Munson, J., Webb, S. J., Nalty, T., Abbott, R.,... Toth, K. (2007). Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biological Psychiatry, 61*(4), 458–464.

Dawson, G., Osterling, J., Meltzoff, A. N., & Kuhl, P. (2000). Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. *Journal of Applied Developmental Psychology, 21*(3), 299–313.

De Giacomo, A., & Fombonne, E. (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child & Adolescent Psychiatry, 7*(3), 131–136.

Del Rosario, M., Gillespie-Lynch, K., Johnson, S., Sigman, M., & Hutman, T. (2014). Parent-Reported temperament trajectories among infant siblings of children with autism. *Journal of Autism and Developmental* Disorders, 44(2), 381–393.

Dinstein, I., Haar, S., Atsmon, S., & Schtaerman, H. (2017). No evidence of early head circumference enlargements in children later diagnosed with autism in Israel. *Molecular Autism, 8*, 15.

Elison, J. T., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Botteron, K. N., Estes, A. M., Gu, H.,... Piven, J. (2014). Repetitive behavior in 12-month-olds later classified with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53*(11), 1216–1224.

Esposito, G., Del, C. R. M., Venuti, P., Haltigan, J. D., & Messinger, D. S. (2014). Brief Report: Atypical expression of distress during the separation phase of the strange situation procedure in infant siblings at high risk for ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*(4), 975–980.

Falck-Ytter, T., Nystrom, P., Gredeback, G., Gliga, T., & Bolte, S. (2018). Reduced orienting to audiovisual synchrony in infancy predicts autism diagnosis at 3 years of age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 59*(8), 872–880.

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Filipe, M. G., Watson, L., Vicente, S. G., & Frota, S. (2018). Atypical preference for infant-directed speech as an early marker of autism spectrum disorders? A literature review and directions for further research. *Clinical Linguistics & Phonetics, 32*(3), 213–231.

Filliter, J. H., Longard, J., Lawrence, M. A., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Garon, N.,... Bryson, S. E. (2015). Positive affect in infant siblings of children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology, 43*(3), 567–575.

Garon, N., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Smith, I. M., Brian, J., Roncadin, C.,... Roberts, W. (2016). Temperament and its association with autism symptoms in a high-risk population. *Journal of Abnormal Child Psychology, 44*(4), 757–769.

Gliga, T., Bedford, R., Charman, T., Johnson, M. H., Baron-Cohen, S., Bolton, P.,... BASIS, T. (2015). Enhanced visual search in infancy predicts emerging autism symptoms. *Current Biology, 25*(13), 1727–1730.

Haar, S., Berman, S., Behrmann, M., & Dinstein, I. (2016). Anatomical abnormalities in autism? *Cerebral Cortex*, *26*(4), 1440–1452.

Hadders-Algra, M. (2011). Challenges and limitations in early intervention. *Developmental Medicine & Child Neurology, 53*(Supplement s4), 52–55.

Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J.,... Piven, J. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature, 542*(7641), 348–351.

Hertzig, M. E. (2012). Temperament: Then and now. *Journal of Nervous and Mental Disease, 200*(8), 659–663.

Ibanez, L. V., Grantz, C. J., & Messinger, D. S. (2013). The development of referential communication and autism symptomatology in High-Risk infants. *Infancy, 18*(5), 687-707.

Imafuku, M., Hakuno, Y., Uchida-Ota, M., Yamamoto, J. I., & Minagawa, Y. (2014). "Mom called me!" Behavioral and prefrontal responses of infants to self-names spoken by their mothers. *Neuroimage, 103*, 476–484.

Itier, R. J., & Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: The core of social cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 33*(6), 843–863.

Iverson, J. M., Shic, F., Wall, C. A., Chawarska, K., Curtin, S., Estes, A.,... Young, G. S. (2019). Early motor abilities in infants at heightened versus low risk for ASD: A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. *Journal of Abnormal Psychology, 128*(1), 69–80.

Ji, N. Y., & Findling, R. L. (2015). An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry, 28*(2), 91–101.

Jin, Y., Wee, C. Y., Shi, F., Thung, K. H., Yap, P. T.,... Shen, D. (2015). Identification of infants at risk for autism using multi-parameter hierarchical white matter connectomes. *Machine Learning in Medical Imaging, 9352*, 170–177.

Jones, E. J., Gliga, T., Bedford, R., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of infants at risk. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 39*, 1–33.

Jones, E. J., Venema, K., Earl, R., Lowy, R., Barnes, K., Estes, A.,... Webb, S. J. (2016). Reduced engagement with social stimuli in 6-month-old infants with later autism spectrum disorder: A longitudinal prospective study of infants at high familial risk. *Journal of Neurodevelopmental Disorders, 8*, 7.

Jones, W., & Klin, A. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature, 504*(7480), 427–431.

Kim, S. H., Macari, S., Koller, J., & Chawarska, K. (2016). Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: Subtypes and short‐term outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 57*(1), 93–102.

Klein, J. T., Shepherd, S. V., & Platt, M. L. (2009). Social attention and the brain. *Current Biology, 19*(20), R958–R962.

Kretch, K. S., Franchak, J. M., & Adolph, K. E. (2014). Crawling and walking infants see the world differently. *Child Development, 85*(4), 1503–1518.

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Kwon, M., Moore, A., Barnes, C. C., Cha, D., & Pierce, K. (2019). Typical levels of Eye-Region fixation in toddlers with ASD across multiple contexts. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 58*(10), 1004-1015.

Landa, R. J. (2018). Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. *International review of psychiatry (Abingdon, England), 30*(1), 25–39.

Levin, A. R., Varcin, K. J., O'Leary, H. M., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. A. (2017). EEG power at 3 months in infants at high familial risk for autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders, 9*(1), 34.

Lewis, J. D., Evans, A. C., Pruett, J. J., Botteron, K. N., McKinstry, R. C., Zwaigenbaum, L.,... Piven, J. (2017). The emergence of network inefficiencies in infants with autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry, 82*(3), 176–185.

Lewis, J. D., Evans, A. C., Pruett, J. R., Botteron, K., Zwaigenbaum, L., Estes, A.,... Piven, J. (2014). Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months. *Translational Psychiatry, 4*, e388.

Liang, S., Wang, X. L., Zou, M. Y., Wang, H., Zhou, X., Sun, C. H., … Tomoda, A. (2014). Family-based association study of ZNF533, DOCK4 and IMMP2L gene polymorphisms linked to autism in a northeastern Chinese Han population. *Journal of Zhejiang University. Science. B, 15*(3), 264–271.

Libertus, K., & Violi, D. A. (2016). Sit to talk: Relation between motor skills and language development in infancy. *Frontiers in Psychology, 7*, 475.

Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet*, 392(10146), 508–520.

Lucker, J. R., & Doman, A. (2015). Neural mechanisms involved in hypersensitive hearing: Helping children with ASD who are overly sensitive to sounds. *Autism research and treatment, 2015*, 369035–369038.

Mars, A. E., Mauk, J. E., & Dowrick, P. W. (1998). Symptoms of pervasive developmental disorders as observed in prediagnostic home videos of infants and toddlers. *The Journal of Pediatrics, 132*(3 Pt 1), 500–504.

Merrick, J., Kandel, I., & Morad, M. (2004). Trends in autism. *International Journal of Adolescent Medicine and Health, 16*(1), 75–78.

Micali, N., Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2004). The broad autism phenotype: Findings from an epidemiological survey. *Autism, 8*(1), 21–37.

Miller, M., Iosif, A. M., Hill, M., Young, G. S., Schwichtenberg, A. J.,... Ozonoff, S. (2017). Response to name in infants developing autism spectrum disorder: A prospective study. *The Journal of Pediatrics, 183*, 141–146.

Miller, M., Musser, E. D., Young, G. S., Olson, B., Steiner, R. D.,... Nigg, J. T. (2019). Sibling recurrence risk and cross-aggregation of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *JAMA Pediatrics, 173*(2), 147–152.

Moore, A., Wozniak, M., Yousef, A., Barnes, C. C., Cha, D., Courchesne, E.,... Pierce, K. (2018). The geometric preference subtype in ASD: Identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking. *Molecular Autism, 9*(1), 13–19.

Mosconi, M. W., & Sweeney, J. A. (2015). Sensorimotor dysfunctions as primary features of autism spectrum disorders. *Science China-Life Sciences, 58*(10), 1016–1023.

Nichols, C. M., Ibanez, L. V., Foss-Feig, J. H., & Stone, W. L. (2014). Social smiling and its components in high-risk infant siblings without later ASD symptomatology. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*(4), 894–902.

Norbury, C. F., & Sparks, A. (2013). Difference or disorder? Cultural issues in understanding neurodevelopmental disorders. *Developmental Psychology, 49*(1), 45–58.

Nystrom, P., Gliga, T., Nilsson, J. E., Gredeback, G., Charman, T., Johnson, M. H.,... Falck-Ytter, T. (2018). Enhanced pupillary light reflex in infancy is associated with autism diagnosis in toddlerhood. *Nature Communications, 9*(1), 1678.

Nystrom, P., Gredeback, G., Bolte, S., & Falck-Ytter, T. (2015). Hypersensitive pupillary light reflex in infants at risk for autism. *Molecular Autism, 6*, 10.

Ozonoff, S., Young, G. S., Belding, A., Hill, M., Hill, A., Hutman, T.,... Iosif, A. M. (2014). The broader autism phenotype in infancy: When does it emerge? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53*(4), 398–407.

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L.,... Stone, W. L. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: A Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics, 128*(3), e488–e495.

Ozonoff, S., Young, G. S., Landa, R. J., Brian, J., Bryson, S., Charman, T.,... Iosif, A. M. (2015). Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: A baby siblings research consortium study. *Journal of Child Psychology and Psychiatr*y, 56(9), 988–998.

Pérez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2005). Temperament and anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 14*(4), 681.

Perra, O., & Gattis, M. (2010). The control of social attention from 1 to 4 months. *British Journal of Developmental Psychology, 28*(Pt 4), 891–908.

Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Archives of General Psychiatry, 68*(1), 101–109.

Pierce, K., Marinero, S., Hazin, R., McKenna, B., Barnes, C. C.,... Malige, A. (2015). Eye tracking reveals abnormal visual preference for geometric images as an early biomarker of an autism spectrum disorder subtype associated with increased symptom severity. *Biological Psychiatry, 79*(8), 657–666.

Pijl, M. K. J., Bussu, G., Charman, T., Johnson, M. H., Jones, E. J. H., Pasco, G.,... The, B. T. (2019). Temperament as an early risk marker for autism spectrum disorders? A longitudinal study of High-Risk and Low-Risk infants. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 149*(5), 1825–1836.

Richler, J., Bishop, S. L., Kleinke, J. R., & Lord, C. (2007). Restricted and repetitive behaviors in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*(1), 73–85.

Riva, V., Cantiani, C., Mornati, G., Gallo, M., Villa, L., Mani, E.,... Molteni, M. (2018). Distinct ERP profiles for auditory processing in infants at-risk for autism and language impairment. *Scientific Reports, 8*(1), 711–715.

Sacrey, L. R., Bryson, S., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Smith, I. M., Roberts, W.,... Garon, N. (2018). The Autism Parent Screen for Infants: Predicting risk of autism spectrum disorder based on parent-reported behavior observed at 6-24 months of age. *Autism, 22*(3), 322–334.

Schreibman, L., Dawson, G., Stahmer, A. C., Landa, R., Rogers, S. J., McGee, G. G.,... Halladay, A. (2015). Naturalistic developmental behavioral interventions: Empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 45*(8), 2411–2428.

Shattuck, P. T., & Grosse, S. D. (2007). Issues related to the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 13*(2), 129–135.

Sheinkopf, S. J., Iverson, J. M., Rinaldi, M. L., & Lester, B. M. (2012). Atypical cry acoustics in 6-Month-Old infants at risk for autism spectrum disorder. *Autism Research, 5*(5), 331–339.

Shen, M. D., Kim, S. H., McKinstry, R. C., Gu, H., Hazlett, H. C., Nordahl, C. W.,... Piven, J. (2017). Increased extra-axial cerebrospinal fluid in High-Risk infants who later develop autism. *Biological Psychiatry, 82*(3), 186–193.

Shen, M. D., Nordahl, C. W., Young, G. S., Wootton-Gorges, S. L., Lee, A., Liston, S. E.,... Amaral, D. G. (2013). Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain, 136*(Pt 9), 2825–2835.

Soto, T., Giserman, K. I., & Carter, A. S. (2016). Symptom presentations and classification of autism spectrum disorder in early childhood: Application to the diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood (dc:0-5). *Infant Mental Health Journal, 37*(5), 486–497.

Suren, P., Stoltenberg, C., Bresnahan, M., Hirtz, D., Lie, K. K., Lipkin, W. I.,... Hornig, M. (2013). Early growth patterns in children with autism. *Epidemiology, 24*(5), 660–670.

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Charman, T., Cox, A., Baird, G., Drew, A.,... Wheelwright, S. (1998). The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and nonsocial stimuli in autistic, typically developing, and nonautistic developmentally delayed infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 39*(5), 747–753.

Szatmari, P., Chawarska, K., Dawson, G., Georgiades, S., Landa, R., Lord, C.,... Halladay, A. (2016). Prospective longitudinal studies of infant siblings of children with autism: Lessons learned and future directions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(3), 179–187.

Thorup, E., Nystrom, P., Gredeback, G., Bolte, S., & Falck-Ytter, T. (2018). Reduced alternating gaze during social interaction in infancy is associated with elevated symptoms of autism in toddlerhood. *Journal of Abnormal Child Psychology, 46*(7), 1547–1561.

Tick, B., Bolton, P., Happe, F., Rutter, M., & Rijsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 57*(5), 585–595.

Unwin, L. M., Bruz, I., Maybery, M. T., Reynolds, V., Ciccone, N., Dissanayake, C.,... Whitehouse, A. (2017). Acoustic properties of cries in 12-Month old infants at High-Risk of autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*(7), 2108–2119.

Varcin, K. J., & Jeste, S. S. (2016). The emergence of autism spectrum disorder: Insights gained from studies of brain and behaviour in high-risk infants. *Current Opinion in Psychiatry, 30*(2), 85–91.

Veness, C., Prior, M., Eadie, P., Bavin, E., & Reilly, S. (2014). Predicting autism diagnosis by 7 years of age using parent report of infant social communication skills. *Journal of Paediatrics and Child Health, 50*(9), 693–700.

Venezia, M., Messinger, D. S., Thorp, D., & Mundy, P. (2004). The development of anticipatory smiling. *Infancy, 6*(3), 397–406.

Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: A promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(1), 604–625.

Vlaskamp, C., Oranje, B., Madsen, G. F., Møllegaard Jepsen, J. R., Durston, S., Cantio, C.,... Bilenberg, N. (2017). Auditory processing in autism spectrum disorder: Mismatch negativity deficits. *Autism Research, 10*(11), 1857–1865.

Wang, T., Guo, H., Xiong, B., Stessman, H. A. F., Wu, H., Coe, B. P.,... Eichler, E. E. (2016). De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nature Communications, 7*(1), 13316.

Werner, E., Dawson, G., Osterling, J., & Dinno, N. (2000). Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: A retrospective study based on home videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 30*(2), 157–162.

Wolff, J. J., Botteron, K. N., Dager, S. R., Elison, J. T., Estes, A. M., Gu, H.,... Piven, J. (2014). Longitudinal patterns of repetitive behavior in toddlers with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 55*(8), 945–953.

Wolff, J. J., Dimian, A. F., Botteron, K. N., Dager, S. R., Elison, J. T., Estes, A. M.,... The, I. N. (2019). A longitudinal study of parent-reported sensory responsiveness in toddlers at-risk for autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 60*(3), 314–324.

Wolff, J. J., Swanson, M. R., Elison, J. T., Gerig, G., Pruett, J. J., Styner, M. A.,... Piven, J. (2017). Neural circuitry at age 6 months associated with later repetitive behavior and sensory responsiveness in autism. *Molecular Autism, 8*, 8.

Yale, M. E., Messinger, D. S., Cobo-Lewis, A. B., & Delgado, C. F. (2003). The temporal coordination of early infant communication. *Developmental Psychology, 39*(5), 815–824.

Yirmiya, N., & Ozonoff, S. (2007). The very early autism phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(1), 1–11.

Yuen, R. K. C., Thiruvahindrapuram, B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N.,... Scherer, S. W. (2015). Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nature Medicine, 21*(2), 185–191.

收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

Zhang, D., Roche, L., Bartl-Pokorny, K. D., Krieber, M., McLay, L., Bolte, S.,... Marschik, P. B. (2018). Response to name and its value for the early detection of developmental disorders: Insights from autism spectrum disorder, Rett syndrome, and fragile X syndrome. A perspectives paper. *Research in Developmental Disabilities, 82*, 95–108.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J.,... Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience, 23*(2-3), 143–152.

Zwaigenbaum, L., Young, G. S., Stone, W. L., Dobkins, K., Ozonoff, S., Brian, J.,... Messinger, D. (2014). Early head growth in infants at risk of autism: A baby siblings research consortium study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(10), 1053–1062.



# Early identification of autism spectrum disorder in prospective longitudinal studies of high-risk infants

BI Xiaobin[1, 2]; FAN Xiaozhuang[1, 2]; MI Wenli[3]; HE Huizhong[1, 2]

([1] Department of Special Education, Faculty of Education, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

([2]Autism Research Center, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

([3] Department of Integrated Medicine and Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** The early identification of autism spectrum disorder (ASD) facilitates early diagnosis and appropriate intervention; that is crucial for ensuring positive developmental outcomes. Evidence from prospective longitudinal studies in high-risk infants (younger siblings of ASD children enrolled before 12 months old) has exhibited the influence of the early identification of ASD by demonstrating developmental trajectories and identifying early manifestations of core symptoms in high-risk ASD infants (who are diagnosed with ASD between 24 and 36 months old). It has been thereby suggested that more subjects, prolonged observation durations, and intensive time points should be adopted in future studies. Additionally, more attention should be paid to ASD-related disorders and early intervention for high-risk infants. In addition, the impact of genetic, environmental, cultural and social factors must also be considered. It is believed that prospective longitudinal studies in high-risk infants in China will assuredly make a distinct difference, both scientifically and clinically.

**Key words:** autism spectrum disorder; early identification; prospective longitudinal studies; high-risk infants;

收稿日期: 2019-04-01

*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。

通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com

developmental trajectory



收稿日期: 2019-04-01
*上海市教育委员会科研创新计划人文科学重大项目 (2019-01-07-00-05-E00007)，上海市哲学社会科学规划课题 (2018BYY017) 资助。
通信作者: 贺荟中, E-mail: 2008hzhe@163.com